

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

⑪ 2.001.284

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

Date de la mise à la disposition du public

de la demande 26 septembre 1969.

⑤1 Classification internationale A 61 k 21/00//C 07 d 99/00.

②1 Numéro d'enregistrement national 69 02247.

②2 Date de dépôt 3 février 1969, à 13 h 35 mn.

⑦1 Deposant : Société dite : BEECHAM GROUP LIMITED, résidant en Grande-Bretagne.

Mandataire : Cabinet Maulvaul.

⑤4 Procédé pour la préparation d'une nouvelle pénicilline.

⑦2 Invention :

③0 Priorité conventionnelle :

③2 ③3 ③1 Demandes de brevets déposées en Grande-Bretagne le 3 février 1968, n° 5.574/1968 et le 14 août 1968, n° 38.789/1968, au nom de la demanderesse.

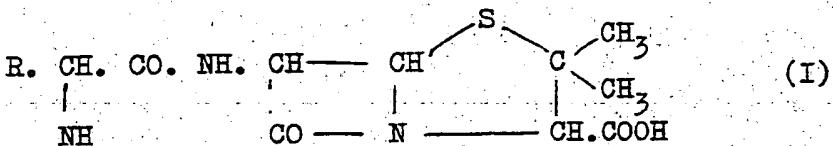
6902247

1

-2-101284

La présente invention concerne une nouvelle pénicilline et plus particulièrement une nouvelle pénicilline et ses variétés dérivées de l'acide 6-amino-pénicillanique, qui sont importantes en tant qu'agents antibactériens, suppléments alimentaires dans l'alimentation animale, agents de traitement de la mammite du bétail et agents thérapeutiques pour l'homme et accessoirement la volaille et les autres animaux. Ces composés permettent spécialement de traiter certaines maladies infectieuses causées par les bactéries Gram-négatives et Gram-positives.

10 L'invention concerne une pénicilline de formule générale:

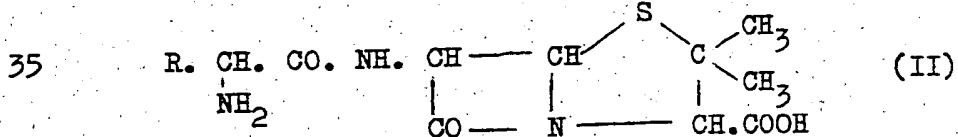


$$X = C - NH - Y - R'$$

et ses sels non toxiques, formule dans laquelle R est un groupe phényle, phényle substitué ou thiényle, R¹ est un groupe alcoyle, alcényle, aryle, aralcoyle, alcoyloxy, aryloxy, aralcoyloxy, alcoylthio, arylthio, aralcoylthio ou hétérocyclique pouvant être substitué, X est un atome de soufre ou d'oxygène et Y représente CO ou SO₂.

Les sels sont les sels non toxiques comprenant les sels métalliques non toxiques comme les sels de sodium, de potassium, de calcium, et d'aluminium, d'ammonium et d'ammonium substitué, par exemple des sels d'amines non toxiques comme les trialcoyl-aines, notamment la triéthylamine, la procaine, la dibenzyl-amine, la N-benzyl bêta-phénéthylamine, la l-éphénamine, la N,N'-dibenzyléthylènediamine, la déshydroabiétylamine, la N,N'-bis-déshydroabiétyléthylènediamine, et d'autres amines employées pour former des sels avec la benzylpénicilline.

L'invention concerne en outre un procédé pour la préparation de pénicilline de formule générale (I), selon lequel on fait réagir une alpha-aminopénicilline de formule générale



avec un isocyanate ou un isothiocyanate de formule générale
 $R^1-Y-N-C=X$, formules dans lesquelles R, R¹, X et Y ont la signification déjà indiquée.

L'alpha-aminopénicilline (II) peut être employée sous l'une ou l'autre de ses formes épimères ou sous forme de mélange DL pour fournir la forme correspondante de pénicilline (I). Quand R représente un groupe phényle, il est préférable d'utiliser la D-alpha-aminobenzylpénicilline comme pénicilline de départ, afin d'obtenir des produits plus actifs.

Les exemples suivants illustrent l'invention ; les détails de mise en oeuvre peuvent être modifiés, dans le domaine des équivalences techniques, sans s'écartez de l'invention.

10

EXEMPLE N° 1

D-alpha-[N-alpha-(benzyloxycarbonyl) phénylacéthylthio-uréido] benzylpénicilline.

On mélange 2,7 g (0,01 mole) de phénylmalonate de monobenzyle avec 10 ml de chlorure de thionyle et on chauffe au bain-marie à 75°C pendant une heure. On fait évaporer l'excès de chlorure de thionyle sous pression réduite. On fait dissoudre le résidu dans 5 ml de benzène anhydre et on fait évaporer à nouveau pour éliminer le chlorure de thionyle résiduel. On fait dissoudre le résidu final dans 10 ml de toluène anhydre, on traite avec 1,76 g (0,011 mole) de thiocyanate de plomb et on chauffe, en agitant, dans un bain d'huile à 120°C pendant une heure. On refroidit le mélange, on filtre sur de la Célite et on fait évaporer le filtrat sous pression réduite pour obtenir l'isothiocyanate de alpha-(benzyloxycarbonyl) phénylacétyle brut. On fait redissoudre le produit brut dans 10 ml de chlorure de méthylène et on l'ajoute, en refroidissant et en agitant, à une solution de 3,49 g (0,01 mole) de D-alpha-aminobenzylpénicilline anhydre dans un mélange de 20 ml de chlorure de méthylène et de 3 ml de triéthylamine à 0°C. On agite le mélange à 0°C pendant 1 ½ heure. On extrait la solution claire avec deux fois 20 ml d'eau, on réunit les extraits aqueux, on les recouvre avec 40 ml d'éther et on acidifie à un pH égal à 1,5 avec de l'acide chlorhydrique N. On sépare la couche éthérée et on extrait à nouveau la couche aqueuse avec deux fois 40 ml d'éther. On lave les extraits éthérisés réunis avec 10 ml d'eau et on sèche sur du sulfate de magnésium anhydre. On traite la solution éthérée anhydre avec 6 ml d'une solution 1,67N de 2-éthylhexanoate de sodium dans la méthylisobutylcétone. On filtre le solide précipité, on le lave avec de l'éther anhydre et on sèche sous vide sur de l'anhydride phosphorique pour obtenir 4,07 g (59,7 %) de sel de sodium de la

6902247

pénicilline sous forme de solide non cristallin jaune.

EXEMPLE N° 2

D-alpha-(N-acétylthiouréido) benzylpénicilline.

On ajoute, en refroidissant et en agitant, une solution de 5 1,01 g (0,01 mole) d'isothiocyanate d'acétyle dans 10 ml de chlorure de méthylène à une solution claire de 3,49 g (0,01 mole) de D-alpha-aminobenzylpénicilline anhydre dans un mélange de 20 ml de chlorure de méthylène et 3 ml de triéthylamine à 0°C. On agite le mélange à 0°C pendant 1½ heure et on le traite comme 10 décrit dans l'exemple N° 1 pour obtenir 3,57 g (75,7 %) de sel de sodium de pénicilline sous forme de solide non cristallin incolore.

EXEMPLE N° 3

D-alpha-(N-benzoylthiouréido) benzylpénicilline.

15 Par traitement de 6,98 g (0,02 mole) de D-alpha-aminobenzyl-pénicilline anhydre dans 75 ml de chlorure de méthylène avec 7,0 ml de triéthylamine durant trente minutes à la température ambiante, puis concentration de la solution à température et sous pression réduites, on isole le sel de triéthylamine de la D-alpha-aminobenzylpénicilline sous forme de solide incolore. On ajoute 20 à une solution de ce sel dans 60 ml de chlorure de méthylène une solution de 3,26 g (0,02 mole) d'isothiocyanate de benzoyle dans 10 ml de chlorure de méthylène et on agite le mélange à la température ambiante pendant deux heures. L'évaporation de la solution claire à basse température et sous pression réduite donne 25 le sel de triéthylamine de pénicilline brut sous forme de solide amorphe, avec un rendement pondéral de 98 %. On fait dissoudre le solide dans 200 ml d'eau, on ajoute 100 ml d'acétate d'éthyle et on ajuste le pH de la phase aqueuse à 2,0 avec de l'acide 30 chlorhydrique N. On sépare la couche acétate d'éthyle, on extrait la phase aqueuse avec deux fois 100 ml d'acétate d'éthyle, on réunit tous les extraits dans l'acétate d'éthyle et on les lave avec 100 ml d'eau, puis on extrait avec une solution N de bicarbonate de sodium à un pH de 7,2. On concentre l'extrait aqueux 35 à basse température et sous pression réduite pour obtenir un résidu visqueux que l'on sèche sous vide sur de l'anhydride phosphorique, ce qui donne le sel de sodium de la pénicilline sous forme de solide blanc avec un rendement pondéral de 79 %. La pureté du produit est stimée à 74 % par analyse colorimétrique avec l'hydroxylamine.

40

6002247

EXEMPLE N° 4D-alpha-(N-2-furoylthiouréido) benzylpénicilline.

On ajoute en agitant et en refroidissant, une solution de 1,53 g (0,01 mole) d'isothiocyanate de 2-furoyle dans 10 ml de chlorure de méthylène à une solution claire de D-alpha-amino-benzylpénicilline anhydre dans un mélange de 20 ml de chlorure de méthylène et 3 ml de triéthylamine à 0°C. On agite la solution à 0°C pendant 1 1/2 heure. À la fin de la réaction, on filtre le solide qui se sépare, on le lave avec du chlorure de méthylène froid et on sèche sous vide pour obtenir 3,22 g (53,4 %) de sel de triéthylamine de pénicilline sous forme de solide cristallin incolore.

Analyse : C₂₈H₃₆O₆N₅S₂, 1 1/2 H₂O : calculé : C 53,40 % ; H 6,24 % ; N 11,12 % ; S 10,19 % trouvéd ; C 53,56 % ; H 6,00 % ; N 10,79 % ; S 10,17 %

On traite le filtrat obtenu à partir du mélange réactionnel comme décrit dans l'exemple N° 1, en utilisant de l'acétate d'éthyle au lieu d'éther pour l'extraction, et on obtient 1,72 g (32,8 %) de sel de sodium de la pénicilline sous forme de solide non cristallin jaune.

EXEMPLE N° 5D-alpha-(N-p-chlorobenzoylthiouréido) benzylpénicilline

On ajoute, en refroidissant et en agitant, une solution de 1,97 g (0,01 mole) d'isothiocyanate de p-chloro-benzoyle dans 10 ml de chlorure de méthylène à une solution claire de 3,49 g (0,01 mole) de D-alpha-aminobenzylpénicilline anhydre dans un mélange de 20 ml de chlorure de méthylène et 3 ml de triéthylamine à 0°C. On agite le mélange réactionnel à 0°C pendant deux heures. On isole la pénicilline comme décrit dans l'exemple n° 4 pour obtenir :-

a) le sel de triéthylamine cristallin incolore : 2,25 g (34,8 %)

Analyse : C₃₀H₃₈O₅N₅S₂Cl.H₂O ; Calculé : C 54,06 % ; H 6,05 % ; N 10,51 % ; S 9,62 % ; Cl 5,32% Trouvé ; C 53,83 % ; H 5,88 % ; N 9,95 % ; S 9,99 % ; Cl 5,80 %.

b) le sel de sodium, solide non cristallin de couleur crème : 2,57 g (45,3 %).

EXEMPLE N° 6D-alpha-(N-p-méthoxybenzoylthiouréido) benzylpénicilline

On ajoute, en refroidissant et en agitant, une solution de 1,93 g (0,01 mole) d'isothiocyanate de p-méthoxy-benzoyle dans

6902247

10 ml de chlorure de méthylène à une solution claire de 3,49 g (0,01 mole) de D-alpha-aminobenzylpénicilline anhydre dans un mélange de 20 ml de chlorure de méthylène et 3 ml de triéthylamine à 0°C. On agite le mélange réactionnel pendant deux heures à 5 0°C et on secoue avec 20 ml d'eau. On filtre le solide qui se sépare, on lave avec du chlorure de méthylène froid et on sèche sous vide sur de l'anhydride phosphorique pour obtenir 4,8 g (74,6 %) de sel de triéthylamine de pénicilline sous forme de solide cristallin incolore.

10 Analyse : $C_{31}H_{41}O_6N_5S_2 \cdot H_2O$; Calculé : C 56,25 %; H 6,55 % ; N 10,59 % ; S 9,69 % ; Trouvé : C 56,08 %; H 6,12 % ; N 10,22 % ; S 9,62 %

On traite le filtrat obtenu ci-dessus comme décrit dans l'exemple N° 4 pour obtenir une seconde récolte de 0,6 g (10,6 %) 15 de sel de sodium de pénicilline sous forme de solide cristallin, de couleur crème.

EXEMPLE N° 7

D-alpha-(N-benzoyluréido) benzylpénicilline.

On refroidit à 5°C une suspension de 6,98 g (0,22 mole) de 20 D-alpha-aminobenzylpénicilline dans 75 ml de chlorure de méthylène, on ajoute 11 ml de triéthylamine et on agite le mélange pendant 45 minutes à la température ambiante. On filtre le mélange, puis on refroidit à 0°C le filtrat clair, auquel on ajoute goutte à goutte une solution de 2,9 g (0,02 mole) d'isocyanate de benzoyle dans 10 ml de chlorure de méthylène. On agite le mélange à 0°C pendant encore deux heures et on concentre la solution claire résultante à basse température et sous pression réduite. On ajoute 100 ml d'eau, puis 100 ml d'acétate d'éthyle et on acidifie la phase aqueuse à un pH de 2,0 avec de l'acide 25 chlorhydrique N. On sépare la couche acétate d'éthyle et on la combine à deux autres extraits avec 100 ml d'acétate d'éthyle obtenus à partir de la couche aqueuse. On lave les extraits organiques combinés avec 100 ml d'eau et 150 ml de saumure saturée et on clarifie par filtration sur de la Célite. On traite la solution avec 10 ml d'une solution 2N de 2-éthylhexanoate de potassium dans l'isopropanol. On triture l'huile qui se sépare avec de l'éther anhydre et on filtre; on sèche le solide résultant sous vide. On fait digérer ce solide dans 165 ml d'eau, on agite vigoureusement et on sépare la matière insoluble par décantation. 30 35 40 On acidifie la solution à un pH de 1,8 avec de l'acide chlorhy-

6902247

drique N, on filtre le précipité résultant et on le lave à l'eau. Après séchage sous vide sur de l'anhydride phosphorique, on fait dissoudre le solide dans 200 ml d'acétate d'éthyle et on traite avec 10 ml d'une solution 2N de 2-éthylhexanoate de potassium dans l'isopropanol. On triture l'huile résultante avec de l'éther anhydre pour obtenir le sel de potassium de pénicilline, sous forme de solide incolore, avec un rendement pondéral de 51 %.

La pureté du produit est estimée à 92 % par analyse colorimétrique avec l'hydroxylamine.

~10

EXEMPLE N° 8D-alpha-(N-p-méthoxybenzoyluréido) benzylpénicilline.

On ajoute, en agitant et en refroidissant, une solution de 1,77 g (0,01 mole) d'isocyanate de p-méthoxy-benzoyle dans 10 ml de chlorure de méthylène à une solution claire de 3,49 g (0,01 mole) de D-alpha-aminobenzylpénicilline anhydre dans un mélange de 20 ml de chlorure de méthylène et de 3 ml de triéthylamine à 0°C. On agite le mélange à 0°C pendant deux heures et on filtre sur de la Célite pour clarifier. On extrait le filtrat deux fois avec 20 ml d'eau, on réunit les extraits aqueux et on les lave avec 20 ml d'éther. On recouvre la couche aqueuse avec 30 ml d'acétate d'éthyle et on acidifie à un pH de 1,5 avec de l'acide chlorhydrique N. On sépare la couche organique et on réextract la couche aqueuse avec deux fois 30 ml d'acétate d'éthyle. On lave les extraits organiques réunis avec 10 ml d'eau et on sèche sur du sulfate de magnésium. On traite la solution d'acétate d'éthyle anhydre avec 6 ml d'une solution 1,67 N de 2-éthylhexanoate de sodium dans la méthylisobutylcétone. On filtre le solide précipité, on le lave avec de l'éther anhydre et on sèche sous vide pour obtenir 4,64 g (84,7 %) de sel de sodium de pénicilline sous forme de solide non cristallin incolore.

EXEMPLE N° 9D-alpha-(N-p-chlorobenzoyluréido) benzylpénicilline.

On ajoute, en agitant et en refroidissant, une solution de 1,87 g (0,01 mole) d'isocyanate de p-chlorobenzoyle dans 10 ml de chlorure de méthylène à une solution claire de 3,49 g (0,01 mole) de D-alpha-aminobenzylpénicilline anhydre dans un mélange de 20 ml de chlorure de méthylène et de 3 ml de triéthylamine à 0°C. On agite le mélange réactionnel à 0°C pendant deux heures et on traite comme décrit dans l'exemple N° 8 pour obtenir 3,44g (61,5 %) de sel de sodium de pénicilline sous forme de solide

6902247

non cristallin incolore.

EXEMPLE N° 10D-alpha-(N-2-thénoylthiouréido) benzylpénicilline.

On ajoute, en agitant et en refroidissant, une solution de 1,69 g (0,01 mole) d'isothiocyanate de 2-thénoyle dans 10 ml de chlorure de méthylène à une solution claire de 3,49 g (0,01 mole) de D-alpha-aminobenzylpénicilline anhydre dans un mélange de 20 ml de chlorure de méthylène et de 3 ml de triéthylamine à 0°C. On agite le mélange réactionnel à 0°C pendant deux heures et on 10 isole la pénicilline comme décrit dans l'exemple n° 4, pour obtenir :

a) le sel de triéthylamine de la pénicilline : 3,03 g (49%) sous forme de solide cristallin incolore ;

Analyse : $C_{28}H_{37}O_5N_5S_3 \cdot H_2O$; Calculé : C 52,75 % ; H 6,00 % ;
15 N 10,68 % ; S 14,67 % Trouvé : C 52,38 % ; H 5,89 % ;
N 10,63 % ; S 13,94 %

b) le sel de sodium de la pénicilline : 1,8 g (33,3%) sous forme de solide non cristallin de couleur crème.

EXEMPLE N° 11D-alpha-(N-3-nicotinoylthiouréido) benzylpénicilline.

On fait réagir une solution de 1,64 g (0,01 mole) d'isothiocyanate de 3-nicotinoyle avec 3,49 g (0,01 mole) de D-alpha-aminobenzylpénicilline anhydre comme décrit dans l'exemple N° 4. On isole la pénicilline sous forme :

25 a) du sel de triéthylamine : 4,1 g (66,8%); solide cristal-
lin incolore :

Analyse $C_{29}H_{38}O_5N_6S_2 \cdot H_2O$; Calculé C 55,05 % ; H 6,37 % ;
N 13,28 % ; S 10,13 % Trouvé C 54,40 % ; H 6,02 % ;
N 12,81 % ; S 9,85 %

30 b) du sel de sodium : 1,34 g (25,1%) : solide non cristal-
lin crème.

EXEMPLE N° 12D-alpha-(N-3-thénoylthiouréido) benzylpénicilline.

On ajoute, en agitant et en refroidissant, une solution de 1,69 g (0,01 mole) dans 10 ml de chlorure de méthylène à une solution claire de 3,49 g (0,01 mole) de D-alpha-aminobenzylpénicilline anhydre dans un mélange de 20 ml de chlorure de méthylène et de 3 ml de triéthylamine à 0°C. On agite le mélange à 0°C pendant deux heures et on fait évaporer à basse température 40 et sous pression réduite. On recouvre le résidu dissous dans 200

0902247

ml d'eau avec 50 ml d'acétate d'éthyle et on ajuste le pH à 1,5 avec de l'acide chlorhydrique N. On sépare la couche acétate d'éthyle et on extrait la couche aqueuse avec deux fois 50 ml d'acétate d'éthyle. On lave les extraits dans l'acétate d'éthyle réunis avec 50 ml d'eau et on sèche sur du sulfate de magnésium anhydre. On traite la solution séchée avec 6 ml d'une solution 1,67 N de 2-éthyl-hexanoate de sodium dans la méthylisobutylcétone. On filtre le solide précipité, on le lave avec de l'éther anhydre et on sèche sous vide, pour obtenir 4,52 g (83,7 %) de sel de sodium de pénicilline sous forme de solide non cristallin incolore.

EXEMPLE N° 13

On prépare les pénicillines suivantes de formule générale (I), R = phényle, Y = CO et X = S, comme décrit dans l'exemple N° 12 et on isole leurs sels de sodium non cristallins:

	R ¹	Rendt %
a	C ₂ H ₅ O-	62
b	C ₂ H ₅ CH ₂ -	62
c	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	86
d	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	84
e	o CH ₃ OC ₆ H ₄ -	78
f	m CH ₃ OC ₆ H ₄ -	85

25

EXEMPLE N° 14

On prépare les pénicillines suivantes de formule générale (I), R = phényle, Y = CO et X = O, comme décrit dans l'exemple N° 8 et on isole leurs sels de sodium non cristallins.

30 (Tableau voir, page suivante)

EXEMPLE N° 15D-alpha-(N-p-cyanobenzoyluréido) benzylpénicilline

On ajoute, en agitant et en refroidissant, une solution de 4,3 g (0,025 mole) d'isocyanate de p-cyanobenzoyle dans 30 ml de chlorure de méthylène à une solution claire de 8,73 g (0,025 mole) de D-alpha-aminobenzylpénicilline anhydre dans un mélange de 50 ml de chlorure de méthylène et de 7,5 ml de triéthylamine à 0°C. On agite le mélange réactionnel à 0°C pendant deux heures et on fait évaporer sous pression réduite et à basse température.

40 On recouvre le résidu dissous dans 250 ml d'eau avec 75 ml

6902247

		R ¹	Rend ^b %
	a	α - furyl	82,5
5	b	α - thiienyl	81,6
	c	β - thiienyl	76,5
	d	CH ₃ -	61,5
	e	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	74,0
	f	CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	12,5
10	g	$\text{O} \text{---} \text{CH}_3 \text{OC}_6\text{H}_4-$	79,7
	h	$\text{---} \text{CH}_3 \text{OC}_6\text{H}_4-$	82,9
	i	p ClC ₆ H ₄ OCH ₂ -	74,5
	j	C ₆ H ₅ CH ₂ -	74,0
	k	p BrC ₆ H ₄ -	73,7
15	l	CCl ₃	86,2
	m	C ₆ H ₅ CH ₂ O-	81,5
	n	p NO ₂ C ₆ H ₄ -	76,9
	p		86,0
20		CH ₃ O	
	q	C ₂ H ₅ O-	80,0
	r	C ₆ H ₅ O-	83,0
	s	p (C ₆ H ₅ CH ₂ OOCNH)C ₆ H ₄ -	74,6
	t	p (C ₆ H ₅ CH ₂ O)C ₆ H ₄ -	63,1
25	u	p F C ₆ H ₄ -	74,7
	v	2,6-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ -	99,5

d'acétate d'éthyle et on ajuste le pH à 1,5 avec de l'acide chlorhydrique N. On sépare la couche formée d'acétate d'éthyle et on extrait la phase aqueuse avec deux fois 75 ml d'acétate d'éthyle. La pénicilline base libre se sépare des extraits dans l'acétate d'éthyle réunis et on la filtre, on lave avec de l'acétate d'éthyle et on sèche sous vide pour obtenir 8,21 g (63 %) de solide cristallin incolore.

35 Analyse : C₂₅H₂₃O₆N₅S. H₂O ; Calculé : C 55,62 % ; H 4,67 % ; N 12,97 % ; S 5,94 % Trouvé : C 55,52 % ; H 4,82 % ; N 12,10 % ; S 5,97 %.

On traite les liqueurs-mères d'acétate d'éthyle comme décrit dans l'exemple N° 8 pour obtenir le sel de sodium de pénicilline 2,42 g (17,8 %) sous forme de solide non cristallin

002247

incolore.

EXEMPLE N° 16D-alpha-(N-p-iodobenzoyluréido) benzylpénicilline.

On fait réagir une solution de 6,53 g (0,025 mole) d'iso-cyanate de p-iodobenzoyle dans 30 ml de chlorure de méthylène avec 8,73 g (0,025 mole) de D-alpha-aminobenzylpénicilline comme décrit dans l'exemple N° 15 et on isole le produit pour obtenir:

- la pénicilline acide libre : 4,65 g (30,5 %) : solide cristallin incolore :

10 Analyse $C_{24}H_{23}O_6N_4S$ Calculé : C 46,31 % ; H 3,72 % ; N 9,00 % ; S 5,15 % ; I 20,39 % Trouvé : C 46,37 % ; H 3,95 % ; N 8,64 % ; S 5,01 % ; I 20,39.

b) le sel de sodium de pénicilline : 5,64 g (35,7 %) : solide non cristallin incolore.

EXEMPLE N° 17D-alpha-(N-p-phénylbenzoyluréido) benzylpénicilline.

On fait réagir une solution de 5,58 g (0,025 mole) d'iso-cyanate de biphenyl-4-carbonyle dans 30 ml de chlorure de méthylène avec 8,73 g (0,025 mole) de D-alpha-aminobenzylpénicilline anhydre comme décrit dans l'exemple N° 15 et on isole le produit pour obtenir :

- la pénicilline acide libre : 3,74 g (26,2 %) : solide cristallin incolore ;

25 Analyse $C_{30}H_{28}O_6N_4S$: Calculé C 62,92 % ; H 4,93 % ; N 9,79 %
S 5,60 % Trouvé C 62,83 % ; H 5,08 % ; N 9,68 %
S 5,94 %

b) Le sel de sodium de la pénicilline : 7,51 g (50,6 %) : solide non cristallin incolore.

EXEMPLE N° 18D-alpha-(N-3,4-méthylènedioxy-benzoyluréido) benzylpénicilline

On fait réagir une solution de 4,78 g (0,025 mole) d'iso-cyanate de 3,4-méthylènedioxy-benzoyle dans 30 ml de chlorure de méthylène avec 8,73 g (0,025 mole) de D-alpha-aminobenzylpénicilline anhydre comme décrit dans l'exemple N° 15 et on isole le produit pour obtenir :

- la pénicilline acide libre : 9,34 g (69,2 %) : solide cristallin incolore :

35 Analyse : $C_{25}H_{24}O_8N_4S$: Calculé : C 55,55 % ; H 4,48 % ; N 10,36 %
S 5,93 % Trouvé : C 55,40 % ; H 4,71 % ; N 9,71 %
40 S 5,81 %.

6902247

b) Le sel de sodium de la pénicilline : 1,05 g (7,5 %) : solide non cristallin incolore.

EXEMPLE N° 19L-alpha-(N-benzoyluréido) benzylpénicilline.

- 5 On ajoute, en agitant et en refroidissant, une solution de 2,21 g (0,015 mole) d'isocyanate de benzoyle dans 10 ml de chlorure de méthylène, à une solution claire de 5,23 g (0,015 mole) de L-alpha-aminobenzylpénicilline dans un mélange de 60 ml de chlorure de méthylène et 4,5 ml de triéthylamine à 0°C. On agite le mélange à 0°C pendant deux heures et on traite comme décrit dans l'exemple N° 8 pour obtenir 5,63 g (72,5 %) de sel de sodium de la pénicilline sous forme de solide non cristallin incolore.

EXEMPLE N° 20alpha-(N-benzoyluréido)-2-thiényl-méthylpénicilline

- 15 On ajoute, en agitant et en refroidissant, une solution de 2,21 g (0,015 mole) d'isocyanate de benzoyle dans 10 ml de chlorure de méthylène à une solution claire de 5,32 g (0,015 mole) d'alpha-amino-2-thiényl-méthylpénicilline (épimère dérivé de l'acide alpha-amino-2-thiényl-acétique [α]_D²⁰ = -74° (c = 1 % H₂O) dans un mélange de 75 ml de chlorure de méthylène et de 4,5 ml de triéthylamine à 0°C. On agite le mélange à 0°C pendant deux heures et on traite comme décrit dans l'exemple N° 8 pour obtenir 3,82 g (48,6 %) de sel de sodium de pénicilline sous forme de solide non cristallin incolore.

EXEMPLE N° 21D-alpha-(N-p-hydroxybenzoyluréido) benzylpénicilline

- On ajoute une solution de 2 g de D-alpha-(p-benzyloxybenzoyluréido) benzylpénicillinate de sodium dans 100 ml d'eau à un mélange préhydrogéné de 6 g de carbonate de calcium palladié à 5 % dans 30 ml d'eau et on effectue l'hydrogénéation sous pression jusqu'à ce que l'hydrogène ne soit plus absorbé. On filtre le mélange sur de la Cálite. On recouvre le filtrat avec 50 ml d'acétate d'éthyle et on ajuste le pH à 1,5 avec de l'acide chlorhydrique N. On sépare la couche formée d'acétate d'éthyle et on extrait de nouveau la couche aqueuse avec deux fois 50 ml d'acétate d'éthyle. On lave les extraits dans l'acétate d'éthyle réunis avec 30 ml d'eau et on sèche sur du sulfate de magnésium anhydre. On traite la solution anhydre avec 2 ml d'une solution 40 1,67N de 2-éthyl-hexanoate de sodium dans la méthylisobutylcétone.

On filtre le solide précipité, on lave avec de l'éther anhydre et on sèche sous vide pour obtenir 1,5 g de sel de sodium de la pénicilline (87,7 %) sous forme de solide non cristallin incolore.

EXEMPLE N° 22

5 D-alpha-(benzoyluréido)-p-hydroxy-benzylpénicilline.

On traite 1,46 g (0,004 mole) de D-alpha-amino-p-hydroxy-benzyl-pénicilline dans 20 ml de chlorure de méthylène avec 1,2 ml de triéthylamine et on agite pendant 20 minutes à la température ambiante. On refroidit la solution à 0°C et on ajoute une 10 solution de 0,588 g (0,004 mole) d'isocyanate de benzoyle dans 12 ml de chlorure de méthylène. Quand l'addition est terminée, on agite le mélange pendant deux heures à 0°C. On fait évaporer 15 le chlorure de méthylène à basse température et sous pression réduite et on fait dissoudre le résidu dans 100 ml d'eau. On acidifie la solution aqueuse à un pH de 1,5 avec de l'acide chlorhydrique N en présence de 30 ml d'acétate d'éthyle. On sépare la phase organique et on extrait de nouveau la phase aqueuse avec trois fois 30 ml d'acétate d'éthyle. On lave les extraits dans l'acétate d'éthyle réunis avec 10 ml d'eau, on sèche sur du sulfat de magnésium anhydre et on traite avec 2,4 ml de solution 20 1,67N de 2-éthylhexanoate de sodium dans la méthylisobutylcétone. On fait évaporer la solution trouble résultante à basse température et sous pression réduite et on triture le résidu avec de 25 l'éther anhydre pour obtenir 0,57 g (27 %) de pénicilline sous forme de solide non cristallin incolore dont on estime la pureté à 53,6 % par analyse colorimétrique avec l'hydroxylamine.

EXEMPLE N° 23

D-alpha-(p-toluènesulfonyluréido) benzylpénicilline.

On agite à la température ambiante pendant 20 minutes 3,49g 30 (0,01 mole) de B-alpha-aminobenzylpénicilline anhydre dans 20 ml de chlorure de méthylène avec 3 ml de triéthylamine, puis on filtre sur de la Célite. On traite le filtrat clair, refroidi à 0°C en agitant, avec une solution de 1,97 g (0,01 mole) d'isocyanate de p-toluènesulfonyle dans 10 ml de chlorure de méthylène et on 35 agite à 0°C pendant deux heures. On fait évaporer la solution réactionnelle à siccité à basse température et sous pression réduite et on fait dissoudre le résidu dans 100 ml d'eau. On lave la solution aqueuse avec 30 ml d'éther et on acidifie à un pH de 1,5 avec de l'acide chlorhydrique N en présence de 30 ml d'acé-40 tate d'éthyle. On sépare la phase organique et on extrait de

6902247

nouveau la phase aqueuse avec deux fois 30 ml d'acétate d'éthyle. On lave les extraits organiques réunis avec 10 ml d'eau, on séche sur du sulfate de magnésium anhydre et on traite avec 6 ml d'une solution 1,67 N de 2-éthylhexanoate de sodium dans la méthylisobutylcétone. On filtre le solide précipité, on le lave avec de l'éther anhydre et on séche sous vide pour obtenir 5 g (88 %) de sel de sodium de la pénicilline, sous forme de solide non cristallin incolore dont la pureté est estimée à 95,8 % par analyse colorimétrique avec l'hydroxylamine.

EXEMPLE N° 24D-alpha-(benzènesulfonyluréido) benzylpénicilline.

On ajoute, en agitant et en refroidissant, 4,57 g (0,025 mole) d'isocyanate de benzènesulfonyle dans 30 ml de chlorure de méthylène à une solution claire de 8,73 g (0,025 mole) de D-alpha-amino-benzylpénicilline anhydre dans un mélange de 50 ml de chlorure de méthylène et de 7,5 ml de triéthylamine à 0°C. On agite le mélange réactionnel à 0°C pendant deux heures et on traite comme décrit dans l'exemple N° 23 pour obtenir 10,73 g (77,4 %) de sel de sodium de la pénicilline sous forme de solide non cristallin incolore dont on estime la pureté à 99 % par analyse colorimétrique avec l'hydroxylamine.

EXEMPLE N° 25D-alpha-(p-chlorobenzènesulfonyluréido) benzylpénicilline.

On ajoute, en agitant et en refroidissant, une solution de 3,87 g (0,0178 mole) d'isocyanate de p-chlorobenzènesulfonyle dans 20 ml de chlorure de méthylène à une solution claire de 6,21 g (0,178 mole) de D-alpha-amino-benzylpénicilline dans un mélange de 36 ml de chlorure de méthylène et de 5,4 ml de triéthylamine à 0°C. On agite le mélange réactionnel à 0°C pendant deux heures et on traite comme décrit dans l'exemple n° 23 pour obtenir 6,49 g (61,8 %) de sel de sodium de la pénicilline sous forme de solide non cristallin incolore dont on estime la pureté à 93 % par analyse colorimétrique avec l'hydroxylamine.

EXEMPLE N° 26D-alpha-(méthanesulfonyluréido) benzylpénicilline.

On ajoute, en agitant et en refroidissant, une solution de 3,4 g (0,028 mole) dans 15 ml de chlorure de méthylène à une solution claire de 9,77 g (0,028 mole) de D-alpha-amino benzylpénicilline anhydre dans un mélange de 110 ml de chlorure de méthylène et de 8,6 ml de triéthylamine à 0°C. On agite le mélange

pendant deux heures à 0°C et on traite comme décrit dans l'exemple N° 23 pour obtenir 10,24 g (75,9 %) de sel de sodium de la pénicilline sous forme de solide cristallin incolore.

EXEMPLE N° 27

5 D-alpha-(p-nitrobenzènesulfonyluréido) benzylpénicilline.

On ajoute, en refroidissant et en agitant une solution de 6,2 g (0,027 mole) dans 15 ml de chlorure de méthylène à une solution claire de 9,5 (0,027 mole) de D-alpha-aminobenzylpénicilline anhydre dans un mélange de 110 ml de chlorure de méthylène et de 8,4 ml de triéthylamine à 0°C. On agite le mélange pendant deux heures à 0°C et on traite comme dans l'exemple N° 23 pour obtenir le sel de sodium de la pénicilline (12,7 g, 78,8 %) sous forme de solide non cristallin jaune pâle.

Le tableau suivant illustre l'activité antibactérienne in vitro (exprimée en Concentrations Inhibitrices Minimales en mcg/ml) de la pénicilline suivant l'invention sur un choix de bactéries Gram-positives et Gram-négatives. Le tableau comporte les valeurs correspondantes pour la pénicilline G, l'ampicilline et la carbénicilline à des fins de comparaison et il montre que la pénicilline suivant l'invention possède un spectre exceptionnellement large d'activité antibactérienne.

6902247

Pénicilline	Staph. Oxford	Strep. faecalis	Strep. pneumoniae	E. coli	Salm. typhi	Shigella flexneri	Proteus mirabilis	Proteus morganii	Pseudomo- nas pyo- cyanæ
Pénicil- line G	0,02	2,5	0,02	25	2,5	12,5	5	500	>500
Ampicilline	0,05	1,25	0,1	2,5	0,25	1,25	12,5	5	50
Carbénicil- line	1,25	1,25	0,5	50	25	25	25	500	>500
1	1,25	25	0,5	125	12,5	5	5	125	125
2	0,12	2,5	0,1	12,5	12,5	5	5	125	125
3	0,12	1,2	0,02	12,5	12,5	5	5	125	125
4	0,25	1,25	0,25	12,5	12,5	5	5	5	125
5	0,12	1,25	0,02	5	5	2,5	5	5	125
6	0,12	1,25	0,1	5	5	5	5	12,5	12,5
7	0,1	1,25	0,02	12,5	12,5	5	2,5	5	12,5
8	0,25	1,25	0,01	5	5	5	25	5	12,5
9	0,01	1,25	0,01	5	5	12,5	12,5	12,5	125
10	-	0,5	-	12,5	12,5	12,5	5	50	125
11	0,12	1,25	0,05	25	12,5	5	12,5	12,5	125
12	-	0,5	-	12,5	12,5	5	25	125	500
13a	0,5	1,25	-	25	12,5	12,5	25	12,5	>500
13b	0,5	1,25	-	50	25	12,5	12,5	50	250
13c	0,25	1,25	-	25	12,5	12,5	12,5	25	250
13d	0,12	1,25	-	12,5	12,5	5	12,5	500	500
13e	0,25	1,25	0,02	12,5	25	5	12,5	12,5	125
13f	1,25	1,25	0,01	5	12,5	5	12,5	12,5	125

6902247

16

2001284

Pénicilline	Staph. Oxford	Strep. peacalis	Strep. pneumoniae	E. coli	Salm. typhi	Shigella flexneri	Proteus mirabili- lis	Proteus morganii	Pseudomo- nas pyo- cyanea
14a	0,5	1,25	0,01	12,5	12,5	5	5	12,5	12,5
14b	0,12	1,25	0,01	12,5	12,5	5	5	12,5	12,5
14c	0,25	1,25	-	5	5	2,5	2,5	12,5	12,5
14d	0,5	2,5	-	50	25	25	12,5	500	25
14e	0,25	2,5	-	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	25
14f	0,5	2,5	-	25	25	12,5	12,5	25	50
14g	0,12	12,5	-	25	25	12,5	12,5	25	25
14h	-	5	< 0,01	5	12,5	5	5	5	12,5
14i	0,1	2,5	0,02	12,5	12,5	2,5	2,5	12,5	50
14j	0,5	2,5	0,05	25	25	12,5	5	25	50
14k	0,25	1,25	< 0,01	5	5	2,5	2,5	2,5	12,5
14l	0,5	50	0,1	12,5	2,5	50	1,25	250	>500
14m	0,25	2,5	0,02	25	25	12,5	5	12,5	12,5
14n	1,25	1,25	< 0,01	25	5	5	50	12,5	25
14p	0,5	2,5	0,02	25	5	12,5	2,5	125	12,5
14q	0,25	1,25	0,05	25	12,5	12,5	12,5	25	25
14r	1,25	12,5	0,12	12,5	12,5	2,5	2,5	250	125
14s	1,25	5	< 0,01	50	25	25	25	125	12,5
14t	0,25	1,25	< 0,01	12,5	5	5	12,5	12,5	5
14u	0,12	1,25	< 0,01	12,5	5	5	2,5	25	12,5
14v	0,5	5	0,1	25	50	25	25	250	250
15	0,25	2,5	0,02	25	12,5	12,5	2,5	12,5	25

2001284

17

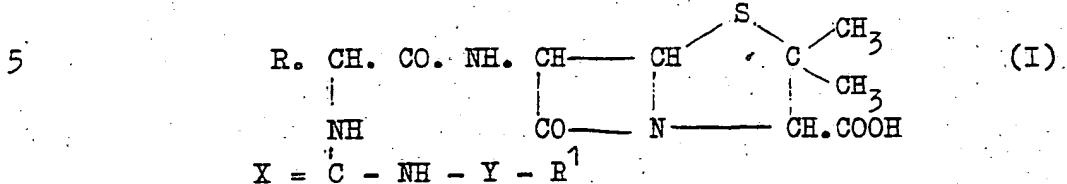
6902247

Pénicilline	Staph. Oxford	Strep. faecal	Strep. pneumoniae	E.coli	Salm. typhi	Shigella flexneri	Proteus mirabilis	Proteus morganii	Pseudomonas pyocyanea
16	0,12	1,25	< 0,01	12,5	12,5	5	5	25	25
17	0,05	0,5	< 0,01	5	5	2,5	2,5	12,5	25
18	0,1	-	< 0,01	12,5	12,5	5	25	500	> 500
19	0,5	5	0,1	> 500	500	12,5	500	12,5	25
20	0,1	1,25	< 0,01	25	12,5	12,5	5	50	12,5
21	0,25	1,25	< 0,01	12,5	5	5	2,5	25	25
22	0,5	2,5	0,02	25	25	12,5	12,5	50	50
23	1,25	2,5	-	25	25	25	2,5	50	50
24	0,5	2,5	0,12	25	25	12,5	12,5	-	50
25	0,5	12,5	0,02	12,5	12,5	12,5	0,5	500	> 500
26	2,5	2,5	0,5	12,5	12,5	12,5	0,5	500	500
27	2,5	12,5	0,5	50	50	25	5	250	

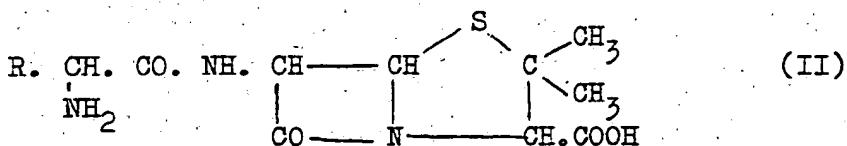
6902247

R E V E N D I C A T I O N S

1.- Procédé pour la préparation d'une pénicilline de formule générale :



et ses sels non toxiques, formule dans laquelle R est un groupe phényle, phényle substitué ou thiényle, R¹ est un groupe alcoyle alcényle, aryle, aralcoyle, alcoyloxy, aryloxy, aralcoyloxy, alcoylthio, arylthio, aralcoylthio ou hétérocyclique pouvant être substitué, X est un atome d'oxygène ou de soufre, et Y est CO ou SO₂, caractérisé en ce qu'on fait réagir une alpha-aminopénicilline de formule générale :



15 avec un isocyanate ou isothiocyanate de formule générale
R¹ - Y - N = C = X

20 2.- Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que l'alpha-aminopénicilline est la D-alpha-amino-benzyl-pénicilline.

25 3.- Pénicilline, ses variétés et leurs sels non toxiques suivant la revendication 1, préparés par le procédé suivant la revendication 1 ou 2.

